

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **04288017 A**

(43) Date of publication of application: **13.10.92**

(51) Int. Cl.

A61K 31/735
A61K 7/00
A61K 31/70
C07H 5/06
C08B 37/08

(21) Application number: **03128786**

(22) Date of filing: **13.03.91**

(71) Applicant: **PIAS ARISE KK**

(72) Inventor: **SHIMAI YOSHIYUKI**
TSUKUDA KOJI
SEINO HARUYOSHI

(54) TREATING AGENT FOR PIMPLE

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a treating agent for pimple to be blended with cosmetics, medicines, etc., exerting little influence on human body, having extremely high safety and excellent antimicrobial action on microorganism of pimple.

CONSTITUTION: A treating agent having the

above-mentioned effects, comprising a chitin oligosaccharide, chitin, a partial decomposition product thereof, chitosan oligosaccharide, chitosan or a partial decomposition product thereof as an active ingredient. A polymer of chitin or chitosan or a partial decomposition product thereof may be used as active ingredient instead of the above-mentioned compound.

COPYRIGHT: (C)1992,JPO&Japio

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-288017

(43) 公開日 平成4年(1992)10月13日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/735		8314-4C		
7/00	F	7327-4C		
	Y	7327-4C		
31/70	A D B	8314-4C		
C 0 7 H 5/06				

審査請求 未請求 請求項の数1(全 4 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-128786

(22) 出願日 平成3年(1991)3月13日

(71) 出願人 000112266

ピアス株式会社

大阪府大阪市北区豊崎3丁目21番3号

(72) 発明者 島居 義信

高槻市淀の原50の1

(72) 発明者 佃 好司

岸和田市磯上町5丁目4番6号

(72) 発明者 情野 治良

岸和田市東ヶ丘町808-463

(74) 代理人 弁理士 藤本 昇

(54) 【発明の名称】 にきび用治療剤

(57) 【要約】

【目的】 本発明は、化粧品や医薬品等に配合されるにきび用の治療剤に関し、従来より化粧品、医薬品に配合されているサリチル酸、レゾルシン、ステロイド等は皮膚に対する刺激や副作用の面で問題があり、安全性の観点からは必ずしも好ましいものではない点に鑑み、人体に影響が少なく、極めて安全性の高いにきび用治療剤を提供することを目的とする。

【構成】 本発明の構成上の特徴は、キチンオリゴ糖、キチン若しくはその部分分解物、又はキトサンオリゴ糖、キトサン若しくはその部分分解物を有効成分として含有してなることにある。

1

【特許請求の範囲】

キチンオリゴ糖、キチン若しくはその部分分解物、又はキトサンオリゴ糖、キトサン若しくはその部分分解物を有効成分として含有してなることを特徴とするにきび用治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、化粧品や医薬品等に配合されるにきび用の治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、にきびの治療剤としては、サリチル酸やレゾルシンが殺菌や角質剥離の作用を有する有効成分として化粧品に配合されている。また、医薬品としては、上記サリチル酸の他、ステロイド等が皮膚外用剤に配合されたものがある。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記サリチル酸やレゾルシンは皮膚に対する刺激等、安全性の面で問題があり、またステロイド製剤は副作用の面で問題がある。

【0004】本発明は、このような点に鑑みてなされたもので、人体に影響が少なく、極めて安全性の高いにきび用治療剤を提供することを課題とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、このような課題を解決するために、安全性の高い天然有機化合物について鋭意研究を行った結果、キチン、キトサン若しくはそのオリゴ糖や部分分解物等に、にきび菌に対する優れた抗菌作用があることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、上記課題を解決するための手段は、キチンオリゴ糖、キチン若しくはその部分分解物、又はキトサンオリゴ糖、キトサン若しくはその部分分解物を有効成分として含有したことにある。

【0006】

【実施例】以下、本発明の実施例について説明する。

実施例1

本実施例のにきび用治療剤は、キチンオリゴ糖からなるものである。本実施例に用いるキチンオリゴ糖は、キトサンオリゴ糖をN-アセチル化して製造した。本実施例に用いたキチンオリゴ糖のより具体的な組成は、次表1のとおりである。

【表1】

2

種類	重量%
3糖	23%
4糖	31%
5糖	32%
6糖	14%

【0007】次に、このキチンオリゴ糖を、にきび治療用の薬用成分として化粧料の一例としてのパニシングクリームに配合した処方例について、その組成を次表2に示す。

【表2】

成分	重量%
ステアリン酸	10.0
ステアリルアルコール	4.0
ステアリン酸ブチル	9.0
モノステアリン酸グリセリン (自己乳化型)	2.0
香 料	0.5
防腐剤	0.1
プロピレングリコール	10.0
グリセリン	3.0
水酸化カリウム	0.4
キチンオリゴ糖	1.0
精製水	残 量

【0008】実施例2

本実施例のにきび用治療剤は、キトサンオリゴ糖からな

3

るものである。本実施例に用いたキトサンオリゴ糖のより具体的な組成は、次表3のとおりである。

【表3】

種類	重量%
2糖	1.4%
3糖	13.8%
4糖	18.6%
5糖	23.9%
6糖	16.1%
その他	26.2%

尚、このキトサンオリゴ糖は、上記実施例1と同様ににきび治療用の薬用成分として化粧料に配合して使用される。

【0009】試験例

次に、上記実施例1のキチンオリゴ糖と、実施例2のキトサンオリゴ糖とについて、にきび菌である *Propionibacterium acnes* に対するMIC（最小生育阻止濃度）を測定した。

【0010】(1) 培地

供試菌株として、上記 *Propionibacterium acnes* を用い、供試菌株用の培地としては、次表4のものをを用いた。

【表4】

4

成分	重量
カゼイン分解物	17.0g
大豆ミール分解物	3.0g
グルコース	8.0g
NaCl	2.5g
チオグリコール酸ナトリウム	0.5g
寒天	0.7g
L-シスチン	0.25g
Na ₂ SO ₄	0.1g

尚、この培地はpH7.0に調整し、表4の各成分を含有させて水で総容量1000mlとした。

【0011】(2) 測定方法

上記培地を調整し、16mmφ試験管に分注し、オートクレーブした。キチンオリゴ糖、キトサンオリゴ糖は、10%水溶液とし、特にキトサンオリゴ糖はpHを6付近に調整した後、濾過滅菌を行い、オートクレーブした各液体培地に加え、10mlとした。そこに、予め種培養した培養液を0.05ml接種し、適温（細菌37℃、真菌25℃）で培養を行い、MICを求めた。MICの判定は、96時間後に指示薬BTBを加えてpHの変化（色の変化）により菌の増殖の有無を判定することにより行った。

【0012】(3) 測定結果

MICの値は、キチンオリゴ糖では0.1%、キトサンオリゴ糖では0.005%であった。この結果からも明らかに、実施例1のキチンオリゴ糖と実施例2のキトサンオリゴ糖は、ともに *Propionibacterium acnes* に対して抗菌作用が認められた。

【0013】その他の実施例

尚、上記実施例では、キチンオリゴ糖、キトサンオリゴ糖のみでにきび用治療剤が構成されていたが、他の成分を基剤として、その基剤中に配合されてにきび用治療剤が構成されていてもよい。要は、キチンオリゴ糖、キトサンオリゴ糖が有効成分として含有されていればよいのである。尚、本発明において「有効成分として含有され

5

る」とは、他の基剤中に配合されている場合の他、上記実施例のようにキチンオリゴ糖、キトサンオリゴ糖のみにきび用治療剤が構成されている場合も含む広い概念である。

【0014】また、該実施例ではキチンオリゴ糖やキトサンオリゴ糖をにきび用治療剤の有効成分としたが、これらのオリゴ糖に代えて高分子のキチンやキトサン、或いはその部分分解物を有効成分とすることも可能である。要は、キチンオリゴ糖、キチン若しくはその部分分解物、又はキトサンオリゴ糖、キトサン若しくはその部分分解物をにきび用治療剤の有効成分として含有していればよいのである。ただし、高分子のキチンやキトサンに比べると、上記実施例のようなオリゴ糖は水に可溶であり、他の基剤中への配合が容易になる等、にきび用治療剤として広範囲に使用できるという利点がある。

【0015】さらに、上記実施例では、にきび用治療剤

6

を化粧品の一例のパニシングクリームに配合する場合について説明したが、にきび用治療剤の用途はこれに限らず、パニシングクリーム以外の化粧品に使用することも可能であり、さらには化粧品以外の用途としてたとえば医薬品等に使用することも可能であり、その用途は問うものではない。

【0016】

【発明の効果】叙上のように、本発明は、天然多糖類であるキチンオリゴ糖やキトサンオリゴ糖、或いはキチンやキトサン若しくはその部分分解物を有効成分として含有したものであるため、従来の化粧品や医薬品等に配合されているサリチル酸、レゾルシン、ステロイド等のように人体に対する影響もなく、その安全性が高いという効果がある。また、にきび菌に対する抗菌作用も優れている。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁸

C08B 37/08

識別記号

庁内整理番号

A 7624-4C

FI

技術表示箇所

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成11年(1999)6月15日

【公開番号】特開平4-288017
 【公開日】平成4年(1992)10月13日
 【年通号数】公開特許公報4-2881
 【出願番号】特願平3-128786
 【国際特許分類第6版】

A61K 31/735
 7/00

31/70 ADB

C07H 5/06

C08B 37/08

【F I】

A61K 31/735
 7/00

F

Y

31/70 ADB

C07H 5/06

C08B 37/08 A

【手続補正書】

【提出日】平成10年3月13日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0001

【補正方法】変更

【補正内容】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、化粧品や医薬品等に配合される安全性の優れたにきび用の治療剤に関する。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正内容】

【0002】

【従来の技術】従来、にきび用製品としては、サリチル酸、レゾルシン、塩化ベンザルコニウム、イオウ等が殺菌や角質剥離の作用を有する有効成分として化粧料に配合されている。また、医薬品としては、上記サリチル酸の他、ステロイド等が皮膚外用剤に配合されたものがある。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正内容】

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、これらの有効成分は、刺激等の副作用を生じる場合があり、敏感肌に対しては、特にその傾向が高いという問題があった。一方、グルコサミンがβ-1,4結合した高分子多糖であるキトサンやその加水分解物には細菌等に対して抗菌性を有することが知られているが、殺菌性は弱いという問題点があった。キトサンは健康肌に対する安全性に問題がないとされているが、現在の環境変化に伴い増加している皮膚バリア機能の低下した敏感肌(刺激を受けやすい皮膚トラブルが多い肌)や疾患肌(アトピー性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、接触性皮膚炎等)に対する安全性に関しては明確にされていない。キトサンの加水分解物やキチンの加水分解物に対する安全性も明確でない。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正内容】

【0009】〔試験例1〕次に、上記実施例1のキチンオリゴ糖と、実施例2のキトサンオリゴ糖とについて、にきび菌であるPropionibacterium acnesに対するMIC(最小生育阻止濃度)を測定した。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正内容】

【0013】〔試験例2〕本試験例では、キトサンオリゴ糖・キチンオリゴ糖とキトサンを配合した親水軟膏の敏感肌ニキビ患者に対するニキビ治療、改善効果を試験した。以下に示す組成のキトサンオリゴ糖・キチンオリゴ糖とキトサンを配合した親水軟膏を、ニキビ患者（炎*

* 症を伴い慢性型の症状、外用剤でトラブルの多い敏感肌の20～27歳の女性10人）の顔面に4週間、朝夕2回患部に塗布し、本人評価と接写写真により使用前と比較した治療、改善効果を求めた。また2ヶ月後、同様の患者に対して、キトサンオリゴ糖・キチンオリゴ糖とキトサンを含まないプラセボ・親水軟膏の治療、改善効果を同じ条件で求めた。

組成	重量%
ステアリルアルコール	16.0%
ワセリン	15.0%
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン	3.0%
1,3-ブチレングリコール	5.0%
キトサンオリゴ糖乳酸塩（平均分子量：約1200）	0.4%
キチンオリゴ糖乳酸塩（平均分子量：約1200）	0.2%
キトサン乳酸塩（平均分子量：約50万）	0.3%
イオウ	0.1%
乳酸	0.4%
サリチル酸	0.1%
蒸留水	残量

ニキビ菌に対する抗菌性チャレンジ試験において、本試験例の親水軟膏はニキビ菌を0.25時間で死滅させ、強い殺菌性を有することを見出した。キトサンオリゴ糖・キチンオリゴ糖とキトサンを配合した親水軟膏と、プラセボ

※ セボ・親水軟膏との治療、改善効果を次表5に示す。
【表5】

	著しく改善	改善	やや改善	変化なし	悪化
キトサン等配合の親水軟膏	3人	4人	2人	1人	0人
プラセボ・親水軟膏	0人	2人	2人	4人	2人

表5からも明らかのように、キトサンオリゴ糖・キチンオリゴ糖とキトサンを配合した親水軟膏のニキビ改善率（やや改善以上）は90%であり、プラセボの場合の40%と比較して明らかに優れていた。安全性に関しても、プラセボには乳酸やサリチル酸の刺激による悪化が2例認められたが、キトサンオリゴ糖・キチンオリゴ糖とキトサンを配合した親水軟膏には刺激やトラブルは全く認められなかった。キトサンオリゴ糖・キチンオリゴ糖とキトサンを配合した親水軟膏は、乳酸やサリチル酸の皮膚刺激性を抑制する効果も有することが示された。

〔試験例3〕本試験例では、キトサン・キトサン部分分★

★ 解物を配合したローションの敏感肌ニキビ患者に対する治療、改善効果を試験した。以下に示す組成のキトサン部分分解物、キトサン配合のローションを敏感肌ニキビ患者20人（16歳～34歳の女性、難治性のニキビ患者、アレルギー性皮膚炎7名、アトピー性皮膚炎3名含む、外用剤によるトラブルの多い敏感肌、従来のイオウや殺菌剤配合のニキビ外用剤では刺激、トラブルで使用可能なニキビ患者）の顔面に1週間及び4週間、朝夕2回塗布し、皮膚科専門医師による本ローションによるニキビ改善性及び外用剤としての有用性評価を行った。

組成	重量%
キトサン・グリコール酸塩（平均分子量：約70万）	0.1%
キトサン部分分解物乳酸塩（平均分子量：約3万）	0.05%
グリセリン	8.0%
1,3-ブチレングリコール	10.0%
水酸化ナトリウム	0.001%
クエン酸ナトリウム	0.001%
クエン酸	0.002%
蒸留水	残量

ニキビ菌に対する抗菌性チャレンジ試験において、本試験例のローションはニキビ菌を0.5時間で死滅させ、強い殺菌性を有することを見出した。その結果を表6に*

* 示す。

【表6】

	使用前	1週間使用後	4週間使用後
丘疹	2.05	1.55*	1.15**
紅色丘疹	1.85	1.35*	1.08**
濃ほう	0.6	0.42	0.37
全体症状	1.97	1.52*	1.21**

ウィルコクソン符号順位検定

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

ニキビ症状の程度 (4:高度 3:中等度 2:軽度 1:軽微 0:なし)

表6からも明らかなように、丘疹、紅色丘疹、及び全体症状に皮膚専門医師による有意なニキビ改善効果が認められ、使用期間に比例して症状が改善されていることが証明された。皮膚専門医師によるニキビ用外用剤としての有用性評価において、極めて有用(40%)、有用(25%)、やや有用(30%)、無用(5%)を示し、皮膚専門医師も推奨する治療・改善効果を有することが立証された。使用期間を通じて極めて肌の弱い敏感肌のニキビ患者を対象にしたにもかかわらず、刺激感やトラブルが全く認められず、安全性も極めて高いことが証明された。また、患者自身による評価においても、安全なニキ

ビ用製品としての満足度は、非常に満足(40%)、満足(45%)であり、患者自身の評価も極めて高いことが示された。

〔試験例4〕本試験例では、ヒトパッチテストによる皮膚安全性レベル評価を行った。すなわち、皮膚に対する安全性評価をヒトパッチテストによる皮膚刺激指数から求めた(須貝哲郎:クリームの皮膚安全性検討、25、567、1983)。その結果を表7、8に示す。

【表7】

〔CPT皮膚刺激指数〕

	健常人CPT (n=20)	皮膚炎患者CPT (n=22)
市販のニキビ用クリーム (イオウ、レゾルシン配合)	23	38
市販のニキビ用ローション (サリチル酸 塩化ベンザルコニウム配合)	18	25
市販の敏感肌ローション	5	12
試験例2の親水軟膏	4	7
試験例3のローション	2	3
蒸留水	3	5
ワセリン	0	1

〔本邦基準により、定義されている皮膚刺激指数〕

30.0～60.0：要改良品

15.0～30.0：許容品

15.0未満：安全品

【表8】

〔CPT皮膚刺激指数〕

	皮膚炎患者CPT (n=22)
0.5 %キトサンオリゴ糖蒸留水溶液 (乳酸塩、平均分子量約1200)	7
0.5 %キトサン部分分解物蒸留水溶液 (乳酸塩、平均分子量約25000)	5
0.5 %キトサン蒸留水溶液 (乳酸塩、平均分子量約500000)	3
0.5 %キチンオリゴ糖蒸留水溶液 (平均分子量約600)	4
0.5 %キチン部分分解物懸濁ワセリン (平均分子量約15000)	1
0.5 %キチン懸濁ワセリン (平均分子量約600000)	1
0.3 %サリチル酸蒸留水溶液	16
0.1 %塩化ベンザルコニウム蒸留水溶液	22
0.2 %可溶性イオウ蒸留水溶液	25
0.1 %レゾルシン蒸留水溶液	15
0.3 %乳酸蒸留水溶液	17
蒸留水	5
ワセリン	1

(本邦基準により、定義されている皮膚刺激指数)

30.0～60.0: 要改良品 15.0～30.0: 許容品 15.0未満: 安全品

表7及び表8からも明らかなように、本発明を利用した製品の皮膚安全性は、市販のニキビ用製品に比べて極めて優れており、皮膚炎を伴う疾患肌に対しても安全であることが立証された。また、市販の敏感肌用ローションと比較しても優れていることが明らかである。表7及び表8において、cpt とは、ヒトクローズドパッチテストを意味する。

その他の実施例

尚、上記実施例では、キチンオリゴ糖、キトサンオリゴ糖のみでにきび用治療剤が構成されていたが、他の成分を基剤として、その基剤中に配合されてにきび用治療剤が構成されていてもよい。要は、キチンオリゴ糖、キトサンオリゴ糖が有効成分として含有されていればよいのである。尚、本発明において「有効成分として含有される」とは、他の基剤中に配合されている場合の他、上記実施例のようにキチンオリゴ糖、キトサンオリゴ糖のみでにきび用治療剤が構成されている場合も含む広い概念である。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正内容】

【0014】また、該実施例ではキチンオリゴ糖やキトサンオリゴ糖をにきび用治療剤の有効成分としたが、これらのオリゴ糖に代えて高分子のキチンやキトサン、或いはその部分分解物を有効成分とすることも可能である。要は、キチンオリゴ糖、キチン若しくはその部分分解物、又はキトサンオリゴ糖、キトサン若しくはその部分分解物をにきび用治療剤の有効成分として含有していればよいのである。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正内容】

【0016】

【発明の効果】叙上のように、本発明は、キチンオリゴ糖やキトサンオリゴ糖、或いはキチンやキトサン若しくはその部分分解物を有効成分として含有したものであるため、従来の化粧料や医薬品等に配合されているサリチル酸、レゾルシン、ステロイド等のように人体に対する影響もなく、その皮膚安全性がきわめて高いという効果がある。また、にきび菌に対する抗菌作用も優れてい

る。